Psychiatrische Klinik der Universität Berlin

Über den Schlaf und das Präparat 3114

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Karl-Heinz Krone

aus Buchholz (Mecklenburg)

Tag der Promotion: 29. April 1941

Gedruckt bei Richard Schneider, Potsdam

Französische Straße 19

M 175

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Kreuz
Referent: Prof. Dr. de Crinis

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Hoch vor allen Gaben der Himmlischen
Sei gepriesen Du der Seele
Labendes Wasser, gliederlösender
heiliger Schlaf!

Emanuel Geibel.

Frau Helene Heuer

in Dankbarkeit gewidmet

Wenn man sich mit der Behandlung von Schlafstörungen beschäftigen will, so muß man sich zunächst einmal über die Physiologie des Schlafes im klaren sein. Was ist nun Schlaf überhaupt? Mannigfach und zum Teil primitiv anmutend sind die Theorien, die über den Schlaf aufgestellt wurden. Wenn *Claparede* annnahm, daß der Schlaf eine positive Funktion wäre, so wurde von anderer Seite behauptet, daß es lediglich Aufgabe des Schlafes wäre, für den Ersatz der während der Tätigkeit von den Muskeln und vom Nervensystem verbrauchten Nährsubstanzen zu sorgen. Letztere Annahme kann aber allein dadurch widerlegt werden, daß eine erhöhte Zufuhr von Kalorien die Müdigkeit nicht überwinden und den Schlaf niemals ersetzen kann.

Kleidman nahm an, daß durch eine Verminderung der Reize, die zum Großhirn gelangten, der Schlaf zustande käme. In seiner „Theory of decreased stimulation" erklärt er den Zustand des Wachseins durch einen dauernden Strom von afferenten Erregungen, die von der Haut, von den Sinnesorganen und von dem Inneren des Körpers ausgelöst werden. Wenn nun dieser Erregungsstrom abgedrosselt bzw. beeinträchtigt wird, soll es zum Schlaf kommen.

Exner meinte, daß im Schlafe die Ganglienzellen des Gehirns ihre Dentriden gleichsam pseudopodienartig zurückziehen, wodurch eine Unterbrechung der Erregung im Gehirn und damit die Schlafbewußtlosigkeit zustande kommen soll.

Heubel dagegen führte das Zustandekommen des Schlafes auch wieder auf das Ausbleiben von sensiblen und sensorischen Reizen zurück. Wenn es auch den Tatsachen entspricht, daß ein Fernhalten von optischen und akustischen Reizen das Einschlafen fördert, so kann diese Reizmangeltheorie doch nicht ganz befriedigen, denn wenn wir müde sind, schlafen wir unter Umständen in einem hellerleuchteten Konzertsaal ein.

Andere Wissenschaftler sahen in der Ursache des Schlafes das Schlafoedem. So vermutete *Mautner,* daß durch ein Ermüdungsoedem in der Gegend des Aquäduktus Sylvii und der

Haube, also der dorsalen Partien des Mittelhirns, eine Reizleitungsunterbrechung auftrete, und daß durch diese Blockade die Schlafbewußtlosigkeit und damit das Wesen des Schlafes erklärt werden könne.

Von Claude *Bernard* und von *Mosso* wurde eine Veränderung der Durchblutung des Gehirns als ursächliches Moment für das Zustandekommen des Schlafes angenommen. Und zwar sollte nach ihnen eine Hirnanämie ähnlich wie bei der Ohnmacht den Bewußtseinsverlust des Schlafes erzeugen. Andere Forscher wieder sahen gerade in einer Hyperämie des Gehirns durch den Druck, welchen die starkgefüllten Blutgefäße auf die nervösen Elemente des Gehirns ausüben, den Anlaß für das Zustandekommen des Schlafes.

Auch chemische Vorgänge im Organismus wurden zur Erklärung der Schlaftheorie erwogen. So nahm *Weichhardt* an, daß sich bei der Tätigkeit im Laufe des Tages Stoffwechselprodukte bilden, die der Ermüdung und dem Schlaf zugrundeliegen. Er benannte diese Schlafgifte Kenotoxine. Ähnlich wie er sprach *Pieron* von „Hypnotoxinen".

Gerade in jüngster Zeit ist die Hypnotoxintheorie des Schlafes wieder aufgegriffen worden. Vertreter dieser Theorie sind J. G. *Schnedorf* und A. C. *Ivy*. Diese Forscher spritzten Hunden Zerebrospinalflüssigkeit von schwer ermüdeten Tieren in die Hirnkammern und lösten dadurch Schlaf aus. Sie schlossen daraus auf die Anwesenheit von chemischen Veränderungen im Liquor, welche Müdigkeit und Schlaf verursachen. Freilich reagierte nur ein Teil der Hunde auf solche Einspritzungen tatsächlich mit Schlaf. Da andere Versuchstiere auch auf Injektionen von normalem Liquor in die Hinterhauptzisterne mit Depression und Schlaf reagierten, so rechneten die amerikanischen Forscher mit der Möglichkeit, daß lediglich die Steigerung des intrakraniellen Druckes diese Symptome erzeuge.

Von anderen Forschern wurde angenommen, daß von „inneren Drüsen" die Einsonderung eines Inkretes in das Blut erfolge, welche schlaferzeugend wirke. So nahm *Zondek* an, daß auch die Hypophyse unter manchen anderen Hormonen einen schlafauslösenden bromhaltigen Stoff ins Blut absondere. Durch die Tatsache, daß man durch Einspritzung von Schilddrüsensaft Tiere aus dem Winterschlaf erwecken kann, wurde diese Inkrettheorie bekräftigt.

Aus dieser kurzen Zusammenstellung der verschiedenen Hypothesen über die Ursachen des Schlafes ist zu entnehmen, daß keine sich allgemeiner Anerkennung erfreut und daß keine imstande ist, einwandfrei eine Erklärung für das Zustandekommen des Schlafes zu ermöglichen.

Wenn wir dem Wesen und der Ursache des Schlafes trotzdem näherkommen wollen, ist es vielleicht zweckmäßig, sich mit den Vorstufen des Schlafes, nämlich mit der Ermüdung und dem Einschlafen, etwas näher zu beschäftigen. Auch über den Grund und das Wesen der Ermüdung sind wir uns durchaus noch nicht im klaren. Wir können täglich an uns selber Feststellungen über körperliche und geistige Ermüdung treffen. Einen ganz ausgezeichneten Beitrag zu der Frage über die geistige Ermüdung gibt uns der Psychologe Hermann *Lufft* in seiner Schrift: „Das Ermüdungsproblem bei Feldherrn." Er schreibt hier unter anderem: „Alle Genialität nützt offenbar nichts, wenn ein gewisser Grad der Ermüdung oder Übermüdung erreicht ist. Der geniale Mensch hört dann eben einfach auf, genial zu sein."

Wenn wir am eigenen Körper Müdigkeit feststellen, so müssen wir unterscheiden zwischen Müdigkeitsempfindung und Müdigkeitsgefühl (L. R. *Müller:* „Über den Schlaf.") Die Müdigkeitsempfindung läßt sich lokalisieren, das Müdigkeitsgefühl jedoch nicht. Die Ermüdungsempfindung in einem arbeitenden Arm z. B. läßt sich vielleicht dadurch erklären, daß die angespannten Muskeln die Blutzirkulation und damit den Abtransport der Ermüdungsstoffe aus dem kontrahierten Muskel erschweren. Das Gefühl der allgemeinen Müdigkeit wird dagegen weniger durch die Erregung der Nervenbahnen, welche den Muskelempfindungen dienen, verursacht, als vielmehr durch chemische Bestandteile, die bei der Tätigkeit von Muskeln und Nerven frei werden, um dann zentral zu wirken. Es ist möglich, daß die Milchsäure hierbei eine gewisse Rolle spielt. Neuere Forschungen haben aber ergeben, daß die Milchsäurebildung erst nach der Muskelkontraktion einsetzt und daß die Milchsäurebildung zum Teil sogar als eine Erholung des Muskels von seiner Kontraktion zu werten ist. So stellte A. *Reuter* fest, daß der ermüdete, nicht mehr reagierende Muskel weniger Milchsäure enthielt als der durch Stromanwendung wiederholt zur Arbeit gebrachte, noch zuckende Muskel. Das heißt also: der milchsäurereichere Muskel war noch arbeitsfähig, während der milchsäureärmere Muskel keine Arbeit mehr leisten konnte.

Auch von den Stickstoff und Phosphor enthaltenden Abbauprodukten der Muskel- und Nervenzellen konnte bisher nicht nachgewiesen werden, daß sie schlafauslösend wirken. Es scheint also, daß es keine rein chemischen Vorgänge sind, die der Ermüdung zugrundeliegen. Wahrscheinlich handelt es sich vielmehr um Ionenverschiebungen, also physikalisch-chemische Prozesse.

Eppinger und seine Schüler *Kaunitz* und *Selzer* wiesen nach, daß der Muskel bei der Arbeit Natrium, Chlor und Wasser auf-

nimmt und dafür Kalium verliert. Dieser Kaliumverlust führt zu Hemmungen bei der Glykogenresynthese und damit zum Verlust an Energie lieferndem Material für den Muskel. *Eppinger* bezeichnet dies als eine Störung der „gerichteten Permeabilität" der Zellmembranen, als eine „Transmineralisation".

Es scheint also, daß bei der Ermüdung des Muskel- und Nervensystems der Mineralstoffwechsel und nicht der Nährstoffwechsel die entscheidende Rolle spielt.

Durch den Mineralstoffwechsel kommt es zu Potentialdifferenzen zwischen den Organzellen und den Blutsäften. Hierdurch kommt es, nach Professor *Müller*, zur Entladung (die Müdigkeit) und zur Ladung (die Erholung bedeutet) von bioelektrischen Potentialen in den Geweben.

Wenn wir uns nun so über das Wesen der Ermüdung klargeworden sind, müssen wir uns fragen, was beim Einschlafen und beim Schlaf für ein physiologischer Prozeß vor sich geht.

Der Tonus der quergestreiften Muskulatur erschlafft; nur die der Atmung dienenden Muskeln und der Herzmuskel arbeiten ruhig weiter und erschlaffen nicht. Die Atmung wird aber langsamer und tiefer. Auch die glatte Muskulatur kann sich in ihrem Tonus während des Einschlafens verändern. Es scheint, daß es zu einem Überwiegen des parasympathischen Einflusses kommt. Wir sehen dies an der Verengerung der Pupillen im Schlaf, an der Verlangsamung der Herztätigkeit und an nächtlichen Erektionen während des Schlafes durch die Steigerung des Tonus im Nervus erigens. Der Blutdruck und die allgemeine Strömungs- und Umlaufsgeschwindigkeit des Blutes sinken im Schlafe.

Über die Erregbarkeit des Atemzentrums stellten H. *Straub*, *Trendelenburg*, *Bass* und *Herr* Untersuchungen an, die eine Zunahme der allgemeinen Kohlensäurespannung im Schlafe bewiesen.

Hand in Hand mit der Abnahme des Gasstoffwechsels geht auch eine Abnahme des Gesamtstoffwechsels während des Schlafes vor sich. Die Verdauungsdrüsen arbeiten jedoch ruhig weiter. Im Gegensatz zur Nierentätigkeit, die während des Schlafes stark nachläßt (die Niere produziert nur die Hälfte bzw. ein Drittel der Tagesharnmenge), scheinen die Schweißdrüsen verstärkt zu arbeiten.

Welches aber sind nun die Vorgänge, die während des Einschlafens und während des Schlafens im Gehirn vor sich gehen? Erwähnt wurden bereits zu Beginn die Theorien über die Reizausschaltung und die Theorie, die ein Zunehmen der inneren Hemmung als Ursache des Einschlafens anspricht. Der Petersburger Physiologe *Pawlow* stellte die These auf, daß Schlaf und innere Hemmung im Grunde genommen der gleiche Vorgang wären.

Pawlow stellte Beobachtungen über die Schlafzustände bei Tieren an, wobei er Versuche mit der Auslösung von bedingten Reflexen vornahm. So konnte er bei Mensch und Tier durch gleichmäßig wiederholte Reize wie z. B. durch gleichmäßiges Streicheln der Haut oder durch monotone Tonfolge auch o h n e Vorhandensein von Müdigkeit schlafähnliche Bewußtseinsbeeinträchtigungen hervorrufen. Professor Müller meint jedoch, daß die Auslösung des Schlafes durch das Zustandekommen eines bedingten Reflexes nur bei bestehender Müdigkeit möglich sei. Zur Auslösung von Reflexvorgängen ist jedoch außer einer zuleitenden und ableitenden Bahn vor allen Dingen auch ein Reflexzentrum notwendig. Durch die Untersuchungen von *C. von Economo* über die Encephalitis lethargica, d. h. der mit Schlafsucht einhergehenden Gehirnentzündung, kam man zu dem Resultat, daß der Schlaf von einem eng umschriebenen Zentrum der Nervensubstanz am Übergang vom Zwischen- zum Mittelhirn gesteuert würde. Den Sitz dieses Zentrums konnte man durch die Feststellung, daß die Schlafsucht mit Augenmuskellähmungen verbunden war, ermitteln. Nach F. *Stern*, der eingehende Studien über die Encephalitis epidemica anstellte, haben wir ein schlafsteuerndes Zentrum in der Gegend zu suchen, wo sich die Wandungen der dritten Hirnkammer zu dem engen Zentralkanal des Aquäduktus Sylvii zusammenschließen.

Von dem Züricher Physiologen Prof. *Heß* wurde folgender Versuch gemacht: Er führt bei einer Katze feinste Elektroden in das Zwischenhirn ein. Unter der Einwirkung von sehr schwachen Strömen stellten sich bei dem Tier die Zeichen der Müdigkeit wie Gähnen, Augenschluß und schließlich Schlaf ein.

Die Forscher *Ranson* und *Magoun* versuchten die Lokalisation eines W a c h z e n t r u m s nachzuweisen. Nach den Ergebnissen ihrer Tierversuche haben wir im Hypothalamus, und zwar hauptsächlich in dessen hinteren Partien, ein Zentrum zu suchen, dessen Tätigkeit den ganzen Organismus erregt. Nach ihren Ausführungen ist die Erkrankung bei der Schlafsucht nicht in einer Reizung des Schlafzentrums, sondern in einer Beeinträchtigung eines Wachzentrums zu suchen.

Nach den neuesten Forschungen sind wohl beide Theorien dahingehend zu vereinen, daß wir neben einem Schlafzentrum ein Wachzentrum und ein Schlaf-Steuerungsszentrum besitzen. Von diesem Schlaf-Steuerungszentrum wird nach Annahme verschiedener Autoren durch Anregung der Zotten der Gefäßgeflechte die Hirnwasserausscheidung angeregt und durch Druck auf die Wandung der dritten Gehirnkammer die Schlafbenommenheit und Bewußtlosigkeit hervorgerufen. Andere Wissenschaftler nehmen an, daß durch dieses Oedem oder durch diese Hyperämie eine Blockade

der nervösen Erregungen, die zur Großhirnrinde ziehen und von ihr ausgehen, erreicht wird.

Wesentlich bei der Beurteilung von Schlafmitteln scheint es mir auch, sich mit dem Begriff der Schlaftiefe zu beschäftigen. Zur Bestimmung der Schlaftiefe verwandte *Kräpelin* einen Pendelhammer, den er aus verschiedenen Höhen gegen ein tönendes Widerlager schlagen ließ, und mit dem er somit dosierte Weckreize erzielen konnte. Von *Michelson* wurde ein Mechanismus konstruiert, bei welchem Stahlkugeln, die er auf ein tönendes Blech fallen ließ, den Weckreiz bedingten. Durch Registrierung der Schlaftiefe konnten diese Forscher nachweisen, daß beim Menschen die Kurve zwei Ausschläge maximaler Bewußtseinstrübung besitzt. Das heißt, daß der Schlaf vor Mitternacht und gegen Morgen am festesten ist.

Mit anderen Methoden wie z. B. mit der Bestimmung des im Schlafe gesteigerten Kohlensäuregehaltes der Alveolarluft oder durch eine Registrierung der Schlaftiefe nach dem Prinzip des Seismographen kam man genau zu demselben Ergebnis wie Michelson und Kräpelin.

Bezüglich der Schlaftiefe unterscheidet sich der ältere Mensch deutlich von dem jüngeren. In den Jugendjahren ist der Schlaf gewöhnlich sehr tief und fest, während der alternde Mensch mehr schlummert als schläft und somit leicht erweckbar ist.

Wie kommt es nun zum Aufwachen nach dem Schlaf, zum Ausgeschlafensein? Wahrscheinlich ist dieser Vorgang mit der Steigerung der elektrischen Potentiale der Ganglienzellen zu erklären. „Ein Vergleich mit einer Glühlampe, deren Licht erlischt, wenn die Voltspannung ihrer Elektrizitätsquelle nachläßt, und die mit der Ladung des Akkumulators wieder aufleuchtet, liegt nahe. Das mit der geistigen Abspannung und der zunehmenden Müdigkeit erlöschende Bewußtsein stellt sich nach einem erquickenden und erholenden Schlafe mit dem Aufwachen wieder ein. Das Licht des Geistes, das im Schlafe erloschen war, leuchtet mit dem Aufwachen wieder auf." *(Müller.)*

Zu den Schlafstörungen gehören im gewissen Sinne auch die Träume. Schon immer haben die Träume im Volksleben eine mystische Rolle gespielt. Welche Vorgänge sind es aber nun, die während des Träumens im Großhirn ablaufen? Erfahrungsgemäß träumt man in den frühen Morgenstunden am häufigsten und am lebhaftesten. Wahrscheinlich ist es so, daß während der Morgenstunden in einem ausgeruhten Gehirn unterschwellige Reize zu einem Traum verarbeitet werden. Die amerikanischen Forscher *Loomis, Newton, Harvey* und *Hobart* versuchten, die bioelektrischen Vorgänge, die während der Träume im Gehirn ablaufen, zu

registrieren. Sie stellten fest, daß die Schläfer aus einem tiefen Schlafstadium in ein oberflächliches hinüberwechselten, wenn Träume registriert wurden. Unmittelbar nach dem Traum kam es dann zum Aufwachen und die Versuchspersonen konnten dann über ihren Traum berichten; kam es nicht zum Aufwachen, so konnten sich die betreffenden Personen später gewöhnlich nicht mehr an ihren Traum erinnern.

Bei der Besprechung des Schlaf- bzw. Wachzentrums wurde bereits darauf hingewiesen, daß Entzündungsvorgänge der Nervensubstanz am Übergang des Zwischenhirns zum Mittelhirn krankhafte Schlafzustände auszulösen vermögen. Und zwar handelt es sich, wie *Economo* nachwies, um echte Schlafvorgänge, und nicht um Bewußtseinstrübungen. Derartige Zustände von Schlafsucht bei der Encephalitis lethargica können wochen- und monatelang andauern. Unter Umständen kann es dann zu einer Verschiebung der Schlafzeit kommen, so daß nachts quälende Schlaflosigkeit besteht, während die Kranken am Tage müde sind und schlafen. Ob die Feer'sche Krankheit, bei der ja auch Verschiebungen der Schlafzeit zu beobachten sind, auf eine Encephalitis des dritten Ventrikels zurückzuführen ist, ist noch fraglich.

Beim Delirium tremens finden wir eine mehrere Tage und Nächte anhaltende Schlaflosigkeit, die auf einer ödematösen Durchtränkung im Mittelhirn beruht.

Waren dies Schlafstörungen, die auf eine lokalisierte Erkrankung des Gehirns zurückzuführen sind, so sind die Schlafstörungen, die durch Allgemeinbeeinträchtigungen des Gehirns und seiner Funktionen hervorgerufen werden, zweifellos sehr viel häufiger.

Daß körperliche Beschwerden, wie Zahnweh oder Hustenreiz, Erregungszustände verursachen und somit den Schlafeintritt verhindern, hat wohl schon jeder einmal an sich selber festgestellt.

Vor allen Dingen sind es häufig aber auch psychische Störungen, die mit Schlafstörungen einhergehen. So ist bei der akuten Manie das Schlafbedürfnis außerordentlich herabgesetzt. Aber auch bei den an Depressionen erkrankten Patienten beobachtet man häufig Schlafstörungen, die hauptsächlich dann auftreten, wenn ängstliche Vorstellungen und Selbstbeschuldigungen die Kranken quälen.

Bei den Schlafwandlern handelt es sich um eine Dissoziation des Gehirn- und des Körperschlafes. Das pyramidale und extrapyramidale myotonische System sind in Tätigkeit, während das Bewußtsein ruht. Für die Vorgänge während des Schlafwandelns besteht eine retrograde Amnesie. Eine gerade entgegengerichtete Dissoziation besteht bei der K a t a p l e x i e.

Bei der Addison'schen Krankheit ist die hartnäckige Schlaflosigkeit oft die wesentlichste Klage, die die Patienten vorbringen. *Kaunitz* konnte nachweisen, daß bei epinephrektomierten Tieren der Na- und Cl-Gehalt des Plasmas beträchtlich absinkt, weil die NaCl-Ausfuhr durch den Stuhl und Harn stark vermehrt ist. Demgegenüber nimmt der Kalium-Gehalt im Plasma beim Morbus Addison und bei epinephrektomierten Tieren häufig bis auf das Siebenfache der Norm zu. Vermutlich wird dieses Kalium in erhöhtem Maße aus den Muskeln, Nerven und aus der Leber ausgeschwemmt. Es kommt so zu einer Demineralisation des Organismus. Durch den hierdurch bedingten Sturz der elektrischen Potentiale kommt es zur Schlaflosigkeit, die sich derartig steigern kann, daß die Patienten infolge der Schlaflosigkeit an Erschöpfung sterben können.

Auch bei einigen mit Fieber verbundenen Infektionskrankheiten konnte *Eppinger* ein Sinken der elektrischen Potentiale feststellen, woraus sich die Schlafstörungen bei diesen Krankheiten erklären.

Die Schlaflosigkeit, die bei Entziehungskuren Morphium- oder Kokainsüchtiger auftritt, läßt sich wahrscheinlich auch mit ähnlichen Verhältnissen erklären; denn der Ionenaustausch zwischen Organen und Säften wird durch den längeren Mißbrauch dieser Betäubungsalkaloide gestört.

Die Schlafbeeinträchtigungen im Alter kann man beinahe als einen physiologischen Vorgang betrachten. Denn es kommt natürlicherweise im Alter zu einem verminderten Ionenaustausch zwischen den Organen und Säften, und damit zu einem Absinken der elektrischen Potentiale.

Behandlung der Schlafstörungen:

Die Klage über Schlaflosigkeit ist wohl eine der häufigsten, die der Arzt von seinen Patienten hört. Es stehen uns erfreulicherweise eine ganze Reihe gut wirksamer Arzneimittel zur Verfügung, mit denen wir die Schlafstörungen bekämpfen können. Die Vielzahl der Mittel läßt sich daraus erklären, daß bei den meisten sehr bald Gewöhnung eintritt.

Nach E. P. *Pick* teilen wir die Schlafmittel in Großhirn- (kortikale) und Hirnstamm-Schlafmittel ein. Zu letzteren haben wir wohl die Barbitursäurederivate wie Evipan, Luminal, Veronal usw. und auch das später zu besprechende Präparat 3114 zu rechnen. Zu den kortikalen Schlafmitteln gehören die Alkohole, Paraldehyd, Chloralhydrat, sowie ferner die Bromide und Urethanabkömmlinge, das Adalin und Avertin.

Wenn auch von anderer Seite diese Differenzierung der Schlafmittel als undurchführbar angesehen wurde (z. B. Rudolf *Schoen*), so spricht doch folgender interessante Versuch, den *Pick* durchführte, für die Richtigkeit seiner Theorie. Er konnte nämlich mittels ganz feiner, in die Hirnrinde, den Hirnstamm und in die Carotis communis eingeführter Thermoelemente die Temperaturdifferenz zwischen Hirnrinde und Hirnstamm durch ein eingeschaltetes Schleifengalvanometer fortlaufend messen. Er versetzte nun eine Katze durch Luminalnatrium in Schlaf und konnte feststellen, daß sich beim Schlafbeginn bei dem mit Luminalnatrium behandelten Tier der Hirnstamm stärker abkühlt als die Hirnrinde. Nach etwa 10 Minuten hatte sich jedoch der Temperaturunterschied ausgeglichen, und zwar in dem Sinne, daß nunmehr auch in der Hirnrinde eine Hemmung der wärmeerzeugenden Vorgänge eingesetzt hatte.

Spritzte er demselben Versuchstier 0,5 ccm einer 5% Paraldehydlösung intravenös ein, so trat genau die entgegengesetzte Wirkung ein. Das heißt, daß zunächst die Hirnrinde stärker abgekühlt wurde als der Hirnstamm. Auch hier war nach etwa 10 Minuten die Temperaturdifferenz ausgeglichen.

Es ist klar, daß jede Beeinträchtigung der chemisch energetischen Vorgänge in einem Gehirnteil bei dem regen oxydativen Stoffwechsel zu einer Wärmeabnahme führt. Somit scheinen diese „Rinden-Stamm-Differenzthermogramm-Messungen" zur Bestimmung des Angriffspunktes eines Schlafmittels ganz geeignet zu sein.

Eins ist jedoch klar, nämlich daß es eine lähmende Wirkung nicht sein kann, die die Schlafmittel auf das Schlafzentrum selbst ausüben. Denn eine Lähmung würde ja gerade die Schlafauslösung verhindern.

Wie ist nun aber die Wirkung der Schlafmittel zu erklären? Wahrscheinlich kommt jedem wirksamen Schlafmittel ein mehr oder weniger narkotisierender Einfluß zu. Es scheint so, daß durch eine Hemmung der Leistung des Zentralnervensystems, also der hirnwärts geleiteten Erregungen und der psychischen Vorgänge in der Hirnrinde, die aktive Wirkung des Schlafzentrums begünstigt wird. Dies sehen wir zum Beispiel daraus, daß ein Nichteinschlafenkönnen infolge von Schmerzen durch Unterdrücken der sensiblen Reize durch ein schmerzstillendes Mittel, das selbst niemals schlafauslösend wirkt, behoben werden kann.

Erwähnt werden müssen in diesem Zusammenhang auch als Antagonisten zu den Schlafmitteln die Analeptika, die bei Schlafmittelvergiftungen und als Weckmittel eine Rolle spielen. Auch hier haben wir eine ganze Reihe recht wirksamer Präparate zur Verfügung, wie z. B. das Cardiazol, Coramin und Hexeton.

Es ist schwer, die Wirkungsweise der Analeptika zu verstehen. Wahrscheinlich ist die zentralerregende Wirkung dieser Mittel auf eine stärkere Durchblutung des Gehirns zurückzuführen. Während es unter dem Einfluß der Hypnotika und Narkotika zu einer Verringerung der oxydativen Vorgänge im Gehirn kommt, wird durch die Wirkung der Analeptika sauerstoffreiches Blut in vermehrtem Maße an die Ganglienzellen herangeführt und damit die Wirkung der Schlafmittel aufgehoben.

Die Forscher *Koppanyi, Linegar* und *Dille* sehen in dem Pikrotoxin den Antagonisten der Barbitursäuresalze. Sie wiesen nach, daß das Vierfache einer tödlichen Barbitursäuresalzdosis vertragen werden kann, wenn gleichzeitig Pikrotoxin verabreicht wird. Umgekehrt soll eine Narkose mit Barbitursäureabkömmlingen bei Vergiftungen mit Pikrotoxin günstigen Einfluß haben. Ob diese gegensätzliche Wirkungsweise durch die einerseitige Beeinflussung des parasympathischen Systems durch die Barbiturate und die anderseitige Wirkung des Pikrotoxins auf das sympathische System restlos zu erklären ist, scheint fraglich.

Ich komme jetzt zu der eingehenden Besprechung eines neuen, von der Firma Hoffmann-La Roche hergestellten Schlafmittels, nämlich des

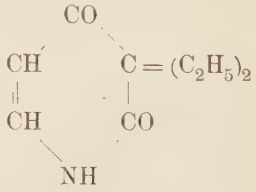
2,4-Dioxo-3,3-diäthyltetrahydropyridin
des Präparates 3114.

Präparat 3114.

Von der Firma Hoffmann-La Roche wurde mir das Präparat 3114 zur Untersuchung der sedativen Wirksamkeit zur Verfügung gestellt. Das Präparat kann in Form von Tabletten, Suppositorien und als intramuskuläre Injektion verabreicht werden.

Chemie des Präparates:

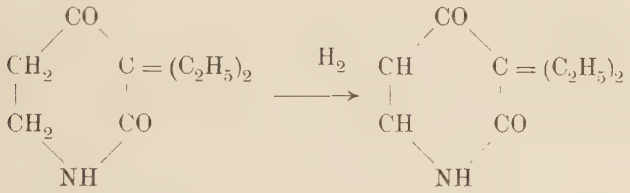
Es handelt sich um ein 2,4-Dioxo-3,3-diäthyltetrahydropyridin der Formel:



Die Grundsubstanz bilden farblose Kristalle, die einen Schmelzpunkt von 98—99° besitzen. Der Geschmack ist leicht bitter. In Alkohol, Aether, Glycerin und Olivenöl ist die Substanz leicht lös-

lich. In Wasser dagegen nur bis zu 2,5%. Die alkalische Lösung des Präparates wird beim Erhitzen zersetzt, während die verdünnte neutrale wässrige Lösung ohne Zersetzung erhitzt werden kann.

Bei den Untersuchungen eines Piperidinderivates, nämlich des 2,4-Dioxo-3,3-diäthylpiperidins, das auch sedative Wirkung besitzt, wurde man wiederum auf das 2,4-Dioxo-3,3-diäthyltetrahydropyridin, das man bereits vorher pharmakologisch untersucht hatte, aufmerksam. (Die Untersuchungen wurden durchgeführt von Krautwald, Kuschinski und Riedel. Veröffentlicht im Jahre 1930 im Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 193. Band, 2. Heft.) Es ergab sich da die interessante Feststellung, daß das 2,4-Dioxo-3,3-diäthylpiperidin im Organismus als 2,4-Dioxo-3,3-diäthyltetrahydropyridin ausgeschieden wurde, und zwar nach folgender Formel:



Es fand also lediglich eine Dehydrierung statt.

Pharmakologische Wirkung des Präparates:

Die letale Dosis für die Maus beträgt per os 0,8 g/kg, intravenös 0,66 g/kg. Für das Kaninchen per os 0,5 g/kg und intravenös 0,4 g/kg. Die minimal wirksame, Müdigkeit oder Schlaf auslösende Dosis beträgt für die Maus 0,1 g/kg per os und 0,06 g/kg intravenös. Für das Kaninchen ergaben sich folgende Werte: 0,1 g/kg per os und 0,05 g/kg intravenös. Die narkotische Dosis beträgt für das Kaninchen 0,25 g/kg intravenös.

Die Wirksamkeitswerte im Vergleich zu den Schlafmitteln Veronal und Numal sind in folgender Tabelle zusammengestellt. Versuchstier war das Kaninchen.

Präp. g/kg	min. akt. Dos.	min. akt. Dos.	vollnark. Dosis	min. let. Dos.	min. let. Dos.	Therapeutischer Index	
	i.v.	oral	i.v.	i.v.	oral	i.v.	oral
Pr. 3114:	0,05	0,1	0,25	0,4	0.6	8	6
Veronal:	0,15	0,15	0,3	0,4	0,4	2,66	2,66
Numal:	0,03	0,05	0,05	0,08	0,15	2,7	3

(Therapeutischer Index-Letaldosis: minimal aktiver Dosis.) In bezug auf Schlafbeginn unterscheidet sich das Präparat 3114 deut-

lich vom Veronal. Intravenös verabreicht, bewirkt es sofortigen Schlaf in Rückenlage, während Veronal in narkotischer Dosis nie einen annähernd so raschen Effekt erwirkt. In bezug auf die Schlafdauer liegen die Verhältnisse folgendermaßen: Nach einer narkotischen Dosis von 0,25 g/kg Präpart 3114 tritt vollkommene Erholung innerhalb 24 Stunden ein, während nach einer äquivalenten Gabe von Veronal (0,3 g/kg) nach dieser Zeit noch eine deutliche Schläfrigkeit besteht und eine Erholung erst nach 30 Stunden eintritt.

Im Vergleich zu Numal ist das Präparat 3114 erst in etwas höheren Dosen wirksam, gleichzeitig aber weniger toxisch. Es besitzt somit einen besseren therapeutischen Index.

Das Schicksal des Präparates 3114 im Organismus wurde an zwei Hunden untersucht. Nach der Methode von Klingenfuß und Reiner (Arch. exp. Pathologie und Pharmakologie, 165, 416, 1932) kann die Ausscheidung des Präparates im tierischen Organismus leicht verfolgt werden. Da das Präparat in alkalischer Lösung starke Gelbfärbung ergibt, kann seine Gegenwart wesentlich leichter festgestellt werden.

Nach subkutaner Injektion von 0,062 g/kg bei einem Hund von 7,9 kg (insgesamt also 0,5 g Substanz) trat leichter Schlaf ein. Die bestimmten Ausscheidungswerte für das Präparat 3114 waren folgende:

Tag	Urin in ccm	Ausscheidung von Pr. 3114 in mg	% der verabr. Dos.
1.	700	30	6,0
2.	740	14	2,8
3.	160	0	0

Es wurden also insgesamt 44 mg d. h. 8,8% der eingegebenen Menge innerhalb der ersten beiden Tage unverändert ausgeschieden.

Nach oraler Applikation von 0,1 g/kg des Präparates 3114 bei einem 8,2 kg schweren Hund (Gesamtmenge also 0,82 g des Präparates) wurde in 10 Minuten Schlaf erzeugt, der mehrere Stunden dauerte, aber nie sehr tief war. Am Abend war das Tier wieder vollkommen wach. Die ausgeschiedenen Mengen betrugen:

Tag	Urin in ccm	Ausscheidung von Pr. 3114 in mg	% der verabr. Dos.
1.	1300	81	10,0
2.	960	18	2,2
3.	1140	0	0

Es wurden also 99 mg d. h. 12,2% der verabfolgten Menge des Präparates innerhalb der ersten beiden Tage unverändert ausgeschieden.

Aus diesen beiden Untersuchungen ergibt sich, daß die Ausscheidungszeit des Präparates 3114 sehr kurz ist. Schon am zweiten Tage wurden nur noch geringe Mengen festgestellt. Am dritten Tage waren nicht einmal mehr Spuren im Urin vorhanden. Insgesamt wurden 8,8 bzw. 12,2% im Harn aufgefunden.

Dies deutet darauf hin, daß eine weitgehende Zersetzung oder Zerstörung im Organismus stattfindet. Diese Beobachtung vereinbart sich gut mit dem festgestellten Mangel an Nachwirkungen und der relativ kurzen Schlafdauer.

Bei der rektalen Verabreichung des Präparates 3114 beim Kaninchen zeigte sich, daß der therapeutische Index gegenüber der oralen Applikation wesentlich günstiger ist.

Verabreichung	min. akt. Dosis g/kg	narkot. Dos. g/kg	Letaldos. g/kg	Index.
oral	0,1	0,4	0,6	6
rektal	0,075	0,3	0,6	8

In bezug auf die Toxizität wurde bei der rektalen Verabreichung kein wesentlicher Unterschied gegenüber der oralen Verabreichung festgestellt.

Pharmakologische Wirkung des Präparates 3114 am Menschen:

Ich konnte in der Psychiatrischen Klinik der Universität Berlin die Wirkung des Präparates 3114 bei 534 Einzelgaben beobachten. Das Präparat wurde in Form von Tabletten (Einzelgabe 1 bis 2 Tabletten zu 0,2 g), Zäpfchen (Zäpfchen zu 0,15 g) und als intramuskuläre Injektion (Einzelgabe 2 Ampullen zu je 2,2 ccm einer 10% Lösung) verabreicht.

Beobachtet wurde die Schlafdauer und die Schlaftiefe. Der subjektive Befund der Patienten kann kaum in Rechnung gestellt werden, da es sich bei den meisten Patienten um psychiatrische Fälle handelt.

Per os wurde das Präparat bei 28 Patientinnen in 365 Einzelgaben verabreicht. Und zwar in Mengen von 0,2 bis 0,4 g pro die.

Der Erfolg war in 346 Fällen ein durchaus befriedigender und nur in 19 Fällen negativ. Als Beispiel über die Wirkung des Mittels möge die Tabelle über die Nacht vom 20. zum 21. 5. 1940 dienen:

Name d. Pat.	Präp. i. g.	Objekt. Befund	Subjekt. Befund	Nachwirkg.	Vorh. Schlafmittel	Krankheit
1. Petsch	0,4	gut	gut, besser als sonst	—	3 Paraldh.	Hirnatr. Prozeß
2. Kaufmann	0,2	gut	sehr gut, viel zu fest	—	0,2 Phanod.	Paranoide Erkrankg.
3. Graf	0,2	gut	gut, wie immer	—	0,5 Adalin	Depress.
4. Noack	0,2	befried.	ganz gut	—	0,5 Adalin	Epilepsie
5. Seidler	0,4	gut	viel zu fest	wie betrunken, schlafe immerzu	0,2 Phanod.	Depress.
6. Kniebel	0,4	gut	gut geschlaf. schwer geträumt	etwas benommen	3 Paraldh.	Depress.
7. Schwandt	0,2	gut	gut, wie sonst	—	0,2 Phanod.	Progr. Paralyse
8. Schulze	0,2	gut	schlechter als sonst	—	0,5 Adalin	Depress.
9. Steen	0,2	gut	gut	—	3 Paraldh.	Progr. Paralyse
10. Bräuer	0,4	gut	gut	etwas benommen	0,2 Phanod.	Schizophrenie
11. Thomas	0,2	gut	gut	—	0,25 Evipan	Depress.
12. Schütt	0,2	schlecht	nicht sehr gut	etwas schläfr.	0,2 Phanod.	Myelitis
13. Piper	0,2	gut	sehr gut	länger als sonst	0,2 Phanod.	Korsakoff
14. Klein	0,2	gut	sehr tief geschlaf. schwer geträumt	etwas benommen	—	Postklimakter. Beschwerden

Zu Fall 5 (Patientin Seidler) ist zu bemerken, daß die Pat. aus therapeutischen Gründen Opium in beträchtlichen Dosen erhielt. Die Benommenheit am nächsten Tage war also wohl mehr auf das verabreichte Opium als auf das Präparat 3114 zurückzuführen.

Über die Wirkungsart des 2,4-Dioxo-3,3-diäthyltetrahydropyridin ist folgendes zu sagen:

Eine Wirkung war bei oraler Verabfolgung von 0,2 bis 0,4 g in den meisten Fällen nach ein bis zwei Stunden zu beobachten. Die Schlafdauer schwankte zwischen 6 und 8 Stunden. Der Schlaf war fest, aber nie allzu tief.

Bei den 5,2% Fällen, die bei oraler Verabreichung des Präparates 3114 ein negatives bzw. schlechtes Ergebnis zeigten, ist zu

berücksichtigen, daß die mangelhafte Wirkung durch vorangegangene Eingriffe, wie Encephalographie, Lumbalpunktion usw. zum Teil zu erklären ist. Zum Teil handelte es sich aber auch um schwere Krankheitsbilder, wie z. B. um progressive Paralyse, wo der Schlaf der Patienten erfahrungsgemäß häufig sehr schlecht ist.

Gewöhnung war auch nach längerer Darreichung des Mittels nicht zu beobachten (z. B. wirkte bei der Pat. Bräuer das Mittel 30 Nächte nacheinander gleich gut). Desgleichen konnte auch nach längerer Verabreichung des Präparates in Dosen von 0,2 bis 0,4 g pro Tag per os niemals eine toxische Wirkung festgestellt werden.

Bei intramuskulärer Applikation des Präparates waren die Ergebnisse wesentlich ungünstiger. In 14 Fällen wurde eine intramuskuläre Injektion von 2 Ampullen einer 10% Lösung des 2,4-Dioxo-3,3-diäthyltetrahydropyridin (Ampulle zu 2,2 ccm) vorgenommen. Die Ergebnisse waren folgende:

In 6 Fällen trat nach 1 bis 2 Stunden ein fester Schlaf ein, der 2 bis 3 Stunden dauerte.

In den anderen 8 Fällen war die Wirkung negativ, d. h. bei 5 Pat. trat überhaupt kein Schlaf ein, und bei den anderen 3 Pat. war er nur von ganz kurzer Dauer.

Es handelte sich allerdings bei diesen Patienten um schwere Krankheitsbilder mit hyperkinetischem Charakter. Es ist also sehr wahrscheinlich, daß der Angriffspunkt des Präparates 3114 vor allen Dingen in den Zentren für die Auffassung der Sinneseindrücke und weniger in den motorischen Zentren der Großhirnrinde und des Hirnstamms zu suchen ist.

Sehr günstig sind dann wieder die Ergebnisse bei der rektalen Anwendung.

Ich hatte Gelegenheit, das Präparat 3114 bei 16 Patientinnen an insgesamt 155 Einzelgaben in Suppositorienform zu beobachten. Die Suppositorien enthielten 0,15 g wirksame Substanz. Die Ergebnisse waren folgende:

Bei 151 Fällen war der Erfolg durchaus zufriedenstellend, und nur bei 4 Fällen trat kein Schlaf ein.

Als Beispiel über die Wirkung des Präparates 3114 in Zäpfchenform diene die Tabelle von Seite 20 über die Nacht vom 17. 8. zum 18. 8. 1940.

Die Wirkung trat bei der Verabfolgung des Präparates meist bereits nach einer Stunde ein. Die Schlafdauer betrug etwa 6 Stunden. Auch hier waren genau wie bei der oralen Verabfolgung des Mittels über längere Zeit hin keine toxischen Erscheinungen zu beobachten. Als Mikroklysma konnte ich selbst das Präparat 3114 leider nicht in seiner Wirkung beobachten. Von einer anderen Prüfungsstelle wurde jedoch folgendes mitgeteilt:

Name d. Pat.	Präp. i. g.	Objekt. Befund	Subjekt. Befund	Nachwirkg.	Vorh. Schlafmittel	Krankheit
1. Dresow	0,15	gut	gut	—	0,5 Adalin	Hirnatr.
2. Boysen	0,15	gut	gut	—	0,2 Phanod.	Depress.
3. Radigk	0,15	gut	einigermaßen	müde	0,5 Adalin	Sympt. Psych.
4. Aschenbenner	0,15	gut	gut	—	0,5 Adalin	Psychopathie
5. Gatys	0,15	gut	gut	benommen	—	Commotio
6. Böttcher	0,15	gut	schlecht	—	0,5 Adalin	Psychopathie
7. Ullersberger	0,15	gut	gut	—	0,4 Phanod.	Depress.
8. Strümpfler	0,15	befried.	gut	—	0,1 Luminal	Epilepsie

„Das Präparat 3114 5 wurde als Mikroklysma — 5 ccm auf 20 ccm Aqua einem schweren Morphinisten (12 Monate Injektionen zu 0,02 in 24 Stunden) während einer radikalen Entziehungskur verordnet. Die Medikation erfolgte in einer Zeit, als Patient höchstens nur mehr eine Mo Injektion pro die erhielt. Bei den schweren Entziehungserscheinungen stand die schwere Schlaflosigkeit im Vordergrund und mußte vor allem bekämpft werden, damit nachts an Mo gespart werden konnte. Patient war natürlich an Maximaldosen gewöhnt. Auf Mikroklysmen mit 5 ccm 3114/5 schlief er ohne Unterbrechung 6 Stunden, und es zeigte sich keinerlei Reizerscheinung des Darms.

Ein Fall einer akuten Encephalitis mit 40 Fieber und völliger Schlaflosigkeit schlief auf 3 ccm 3114/5 in 10 Aqua als Mikroklysma ohne Unterbrechung 7 Stunden und war am nächsten Tage sehr frisch."

Es zeigt sich somit, daß die rektale Anwendung des 2,4-Dioxo-3,3-diäthyltetrahydropyridin ein durchaus günstiges Resultat ergibt. Die besten Erfolge erzielte ich bei der kombinierten Anwendung von einem Zäpfchen und einer Tablette des Präparates 3114. Gerade diese Form der Verabreichung des Schlafmittels bewährte sich gut bei einer Entziehungskur.

Zusammenfassend kann gesagt werden:

1. Das 2,4-Dioxo-3,3-diäthyltetrahydropyridin zeigt nach Zufuhr per os, per rektum und intramuskulär narkotische Wirkung.

2. Die günstigsten Resultate wurden bei rektaler Applikation erzielt.
3. Bei chronischer Zufuhr ist weder Kumulation noch Gewöhnung zu beobachten.
4. Im Organismus wird das 2,4-Dioxo-3,3-diäthyltetrahydropyridin zersetzt und nur in geringer Menge unverändert im Harn ausgeschieden. Hieraus erklärt sich die relativ kurze Schlafdauer und der Mangel an Nachwirkungen.

Quellennachweis

1. Über Ermüdungsstoffe. Stuttgart 1910. Enke.
2. Le problème physiologique du sommeil. Paris 1913. Piéron.
3. Zondek und Bier: Klinische Wochenschrift 1932.
4. Eppinger: Über Ermüdung, Entzündung und Tod.
5. L. R. Müller: Über den Schlaf. 1940.
6. Lufft: Das Ermüdungsproblem bei Feldherrn. Arch. f. Psychol. 1939.
7. H. Straub: Über Schwankungen in der Tätigkeit des Atemzentrums, speziell im Schlafe. Dtsch. Arch. klin. Med. Bd. 117.
8. Baß, Trendelenburg und Herr: Untersuchungen über die Erregbarkeit des Atemzentrums im Schlafe, gemessen an der Alveolarspannung der Kohlensäure. 1922.
9. Schnedorf und Ivy: An examination of hypnotoxine theory of sleep.
10. Pawlow: Die normale Tätigkeit und allgemeine Konstitution der Großhirnrinde. Arch. f. Physiol. 1923.
11. C. von Economo: Die Encephalitis lethargica.
12. Heß: Das Schlafzentrum. Verhandl. Schweiz. Naturf. Ges. Basel 1927.
13. Ranson und Magoun: The Hypothalamus. 1939.
14. Loomis, Newton Harvey, Hobart: Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. 1937.
15. Müller: Über die Störungen des Schlafes. Münch. med. Wochsenschr. 1938.
16. Die Blutdrüsen (W. Falta). Bergmann-Staehelinsch. Handb. d. inn. Med.
17. Mineralstoffwechsel bei einem Fall von Morb. Addison: Kaunitz 1937.
18. E. P. Pick: Über Änderungen energetischer Vorgänge im Gehirn durch Schlaf- und Erregungsmittel und deren örtliche Begrenzung. Klin. Wochenschr. 1937.
19. Krull: Coramin bei Alkoholvergiftungen. Münch. Med. Wochenschrift 1937.
20. Hoen und Neuthard: Der Einfluß von Cardiazol, Coramin und Coffein. Arch. exper. Pathol. u. Ther. 1937.
21. Koppanyi, Linegar und Dille: Studies on barbiturates.
22. Krautwald, Kuschinsky und Riedel: Über die sedative Wirkung von Pyridinderivaten. Arch. f. exper. Pathолog. u. Pharmakol. 1939.
23. Die Untersuchungen über die Wirkungen des Präparates 3114 im tierischen Organismus wurden im wissenschaftlichen Laboratorium der Firma Hoffmann-La Roche vorgenommen.

Lebenslauf des Karl-Heinz Krone

Am 6. Juni 1917 wurde ich als Sohn des Gutsbesitzers Karl Krone und seiner Ehefrau Marie Luise geb. Schumann in Buchholz im Kreis Strelitz-Alt in Mecklenburg geboren. Im Jahre 1918 kaufte mein Vater das Gut Lonken im Kreise Bütow in Pommern. Hier (in Bütow) besuchte ich die Schule und legte an der Bismarck-Aufbauschule daselbst im Frühjahr 1936 mein Abitur ab. Im Anschluß daran genügte ich im Reichsarbeitsdienstlager Radensfelde im Kreise Bütow meiner Arbeitsdienstpflicht. Im November 1936 begann ich an der Friedrich-Wilhelm-Universität in Berlin das Studium der Medizin. Im Oktober 1940 wurde ich zur Wehrmacht einberufen. Im April dieses Jahres legte ich an der hiesigen Universität nach einem Studium von 10 Semestern und einer Pflichtfamulatur von 6 Monaten als Soldat mein Staatsexamen ab.

Seit 1931 gehöre ich der Hitler-Jugend im Dienstrange eines Stammführers an. Seit 1936 bin ich Mitglied des NSDStB. Hier war ich Kameradschaftsführer und zwei Semester lang bis zu meiner Einberufung zur Wehrmacht Studentenführer der Universität Berlin und stellvertretender Gaustudentenführer. Der NSDAP. gehöre ich seit Dezember 1939 an. Zur Zeit bin ich Soldat im San. Ers. Batl. 3 in Berlin-Reinickendorf.

Karl-Heinz Krone.